



TITLE:

Gentamicinの二次性グラム陰性桿菌尿路感染症に対する臨床的検討

AUTHOR(S):

桐山, 畜夫; 柏木, 崇; 大北, 純三; 佐長, 俊昭

CITATION:

桐山, 畜夫 ...[et al]. Gentamicinの二次性グラム陰性桿菌尿路感染症に対する臨床的検討. 泌尿器科紀要 1969, 15(8): 596-600

ISSUE DATE:

1969-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/120028>

RIGHT:

Gentamicin の二次性グラム陰性桿菌尿路感染症に 対する臨床的検討

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

桐 山 菅 夫
柏 木 崇
大 北 純 三
佐 長 俊 昭

CLINICAL EVALUATION OF GENTAMICIN ON GRAM NEGATIVE BACILLI INFECTION OF URINARY TRACT

Tadao KIRIYAMA, Takashi KASHIWAGI Junzō ŌKITA and Toshiaki SACHŌ

From the Department of Urology, Yamaguchi University Medical School

(Chairman : Prof. J. Sakatoku, M. D.)

Fifty-six strains of Gram negative bacilli were isolated from urine specimens of thirty-two patients with secondary infection of the urinary tract for the last three months. Fifty-two organisms (92.9%) of them were sensitive to Gentamicin. Nine of the patients given above were put on 80 mg of gentamicin intramuscularly every 12 hours for 5 days. Then, urine culture was repeated in each patient, with the result of no growth 5, the same organisms 2 and the different strains 2.

緒 言

最近、尿路感染症とくに二次性尿路感染症におけるグラム陰性桿菌の重要性が論じられ、他方、多くの化学療法剤が開発され臨床的に応用されるようになり、二次性尿路感染症はますます複雑となり、その治療は依然として困難である。

われわれは、抗生物質による尿路感染症に対する化学療法を反省する意味で、満3年間の尿路手術後の二次性尿路感染症の治療成績⁶⁾を発表した。

このような感染症における新しい抗生物質の役割を探る意味で、gentamicin のグラム陰性桿菌感染症に対する臨床的効果を検討したので報告する。

成 績

分離菌種と感受性検査

山口大学医学部附属病院泌尿器科において、1968年9月より11月までの約3カ月間に、主として尿路手術後の二次性尿路感染症32例より分離された菌種はTable 1のごとくであった。すなわち、13菌種71菌株で、E. coli 14株 (19.7%)、Rettgerella 8株 (11.3%)、Klebsiella 7株 (9.9%)、Pseudomonas 7株 (9.9%)、Streptococcus 6株 (8.5%)、Enterococcus 6株 (8.5%)、Morganella 6株 (8.5%)、Alcaligenes 5株 (7.0%) がおもなものであった。

次に、これら分離菌71株の aminobenzylpenicillin (AB-PC), erythromycin (EM), streptomycin (SM), chloramphenicol (CP), tetracycline (TC), kanamycin (KM), polymyxin B (PB), nalidixic acid (NA), cephalosporin C (CeR), gentamicin (GM), colistin (CL) に対する薬剤感受性を検査した。この感受性検査は disc 3 濃度法にて行ない、(H)以上を感受性、(+)以下を耐性として集計した。その成績は Table 1 のごとく、GM に対しては分離菌71株中55株 (77.4%) が感受性を有し、比較的高い感受性を示した KM (22株—30.9%)、CL (22株—

Table 1

分離菌種	株数	AB-PC	EM	SM	CP	TC	KM	PB	NA	CeR	GM	CL
<i>E. coli</i>	14	2		1	1		5	2	3	5	14	9
<i>Klebsiella</i>	7			1	1		3				6	4
<i>Rettingerella</i>	8						1	1			8	2
<i>Pseudomonas</i>	7			1				1			7	3
<i>Proteus</i>	4	2		2						2	4	
<i>Citrobacter</i>	2	1		1	1		1		1	1	2	1
<i>Alcaligenes</i>	5	1						1	1	1	2	1
<i>Streptococcus</i>	6	2	2	2	2	1	4			5	2	1
<i>Staphylococcus</i>	3	3								2	1	
<i>Enterococcus</i>	6	4	2	2	2		3			5		1
<i>Providentia</i>	1			1			1		1		1	
<i>Morganella</i>	6						2				6	
<i>Provul</i>	2			2	2		2				2	
計	71	15	4	13	9	1	22	5	6	21	55	22
%	100	21.1	5.6	18.3	12.6	1.3	30.9	7.0	8.4	29.5	77.4	30.9

30.9%), CeR (21株—29.5%) と比べると、二次性尿路感染症における GM の有用性が如実に物語られている。また、*E. coli*, *Rettingerella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Morganella* などでは、全分離菌株が、*Klebsiella* では 85.7% が感受性陽性であった。これに対して、*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* の球菌類では耐性のものが多く、20% のみが感受性を示したにすぎなかった。すなわち、難治性二次性尿路感染症において主役を演ずるグラム陰性桿菌のほぼすべてが GM に対して感受性を有していた。この事実はさらに二次性尿路感染症における GM の有用性を強調するものである。

定量培養法よりみた感受性薬剤短期間投与の効果

GM 感受性で他種薬剤耐性のグラム陰性桿菌が分離された二次性尿路感染症 9 例で、GM の臨床的效果を検討した。同時に感受性薬剤投与による難治性二次性尿路感染症の推移を、主として尿細菌定量培養法を中心として検索した。したがって、対象は Table 2 に示したごとく、カテーテル留置などの感染を遷延させる原因を有する症例 9 例で、いずれも各種抗生物質の投与を断続的に受けてきたものである。分離されたグラム陰性桿菌は *E. coli*, *Rettingerella*, *Pseudomonas*, *Morganella* など、すべて GM 感受性であった。同時に CL, CeR, KM にも感受性を示すものもあった。定量培養法による colony count は 10^5 cc/ml 以上で確実に尿路に感染が存在するものを選んだ。

GM の投与は 1 日 80mg を朝夕 2 回に分けて 5 日間、計 400 mg を筋注し、その翌日尿細菌培養を行

なった。

その結果を分離菌の消長からみると次の 3 型に分類が可能であった。

1) colony count が 10^3 cc/ml 以下になり、尿沈査中になお白血球が認められるが、細菌学的には感染症が証明されないもの。これには症例 1 から症例 5 までの 5 例が該当する。

2) colony count が 10^5 cc/ml 前後以上で尿路感染症が証明されるか、あるいは強く疑われるもので、すでに菌交代現象が起こっているもの。これは症例 6, 7 の 2 例が相当する。

3) 2) と同じく尿路感染症が証明されるか、あるいは強く疑われるが、起炎菌が投与前と同じで菌交代現象を起こしていないもの。症例 8, 9 の 2 例がこれに当る。

以上の成績から次のごとくに推論した。GM のような広い抗菌スペクトルを有する bactericidal な抗生物質を十分に投与すると、まもなく尿は無菌的になり、1) の状態になる。しかし、尿の停滞、尿路の異物、尿路上皮および尿の生理的変化のような尿路感染を遷延させる原因⁹⁾があるときには、この状態は長続きせず、2) になる。すなわち無菌的になった尿にふたたび耐性菌が再感染するか、あるいは投与前は従属的に混在した耐性菌が、環境の変化によって支配的になり、菌交代現象が起こる。抗生物質の投与の量や期間が不十分なときには依然同一菌種による感染が持続する。

次に GM の効果を判定すると、症例 1 から症例 7 までの 7 例 (78%) は有効で、症例 8, 9 の 2 例 (22

Table 2

症 例	年 令	性 別	診 断	投 与 前		投 与 後			副 作 用	効 果						
				分 離 菌		蛋 白 尿	尿 沈 渣				蛋 白 尿	尿 沈 渣				
				菌 種	cc/ml		赤血球	白血球				菌 種	cc/ml	赤血球	白血球	
1	19	女	左尿管回腸 膀胱形成術後	E. coli-GM (卅) Morganella-GM (卅)	10 ⁶ 10 ⁵	(+)	(卅)	(卅)	negative		(-)	(-)	(+)	(-)	有効	
2	42	男	膀胱部分切除術後	Cloaca-GM (卅), CL (卅) E. coli-GM (卅) Serratia-GM (卅)	} >10 ⁵	(+)	(卅)	(卅)	negative		(-)	(+)	(+)	(-)	有効	
3	29	男	左腎盂切石術	E. coli-GM (卅), CeR (卅)		10 ⁵	(+)	(+)	(卅)	negative		(÷)	(÷)	(+)	(-)	有効
4	72	男	TURB 後	Proteus-GM (卅), KM (卅) CeR (卅), SM (卅)		10 ⁵	(-)	(-)	(卅)	E. coli	10 ²	(-)	(-)	(-)	(-)	有効
5	65	女	神経因性膀胱	Rettgerella-GM (卅) Pseudomonas-GM (卅), CL (卅) Morganella-GM (卅), KM (卅)	} 10 ⁹	(卅)	(-)	(卅)	Citrobacter-ABPC (卅), KM (卅) PB (卅)	10 ²	(+)	(-)	(卅)	(-)	有効	
6	36	男	両側尿管回腸 膀胱形成術後	Rettgerella-GM (卅), KM (卅) Pseudomonas-GM (卅), CL (卅)		} 10 ⁸	(+)	(+)	(卅)	Morganella-全剤 (-) Alcaligenes-ND (卅)	10 ⁵	(+)	(-)	(+)	(-)	有効
7	70	男	前立腺摘除術後	E. coli-GM (卅)			10 ⁶	(+)	(-)	(卅)	Alcaligenes-PB (卅) Klebsiella-CL (卅)	10 ⁴	(+)	(-)	(卅)	(-)
8	25	女	右尿管回腸 膀胱形成術後	Rettgerella-GM (卅) Pseudomonas-GM (卅), CL (卅)	} 10 ⁶		(±)	(+)	(卅)	Rettgerella-GM (卅) Pseudomonas-GM (卅), CL (卅)	10 ⁴	(-)	(-)	(+)	(-)	?
9	43	女	子宮癌, 膀胱の浸潤	Klebsiella-GM (卅), CL (卅)		10 ⁷	(卅)	(卅)	(卅)	Klebsiella-GM (卅), CL (卅)	10 ⁵	(卅)	(卅)	(卅)	(-)	?

%)は無効であった。しかしこれは投与量、期間が不十分であったものか、薬剤自体が無効であったのかどうかは不明であった。

なお、1日 80mg, 5日間総計 400mg の投与では、全く副作用を認めなかった。

総 括

1963年 Weinstein⁴⁾ によって報告された GM は *Microspora purpurea* および *Microspora echinospora* の生産する新しい抗生物質で、類似した構造をもつ gentamicin C₁ と gentamicin C₂ の2成分から成っている^{2,3,5)}。この物質は水に可溶性で、抗菌力はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に広い抗菌スペクトルをもっている。

二次性尿路感染症におけるグラム陰性桿菌の検出率が増加し、しかもこれらは多種薬剤耐性の傾向がきわめて強いと指摘され^{7,8,9,10)}、治療に不応性のものも見られる。このようなときに広いスペクトルを有し、強い bactericidal の作用をもつ GM の出現は大きな福音で、われわれの成績では、二次性尿路感染症より分離したグラム陰性桿菌56株中52株 (92.9%) が GM 感受性であった。

柏木ら⁶⁾ は尿路手術後の尿中細菌の消長を大別して3型に分類している。すなわち type A—尿路手術によって術前に存在した細菌はすみやかに消失し、感染症が完治するもの。type B—手術前の感染が手術後も比較的長期間存在するが、最終的には消失して、感染症が完治するもの。type C—手術前の感染が手術と併用するいかなる処置を講じて、耐性獲得、菌交代、復元などを繰り返し、感染が持続して結局治療にいたらないもの、以上3型である。これらの3型は主として術後尿路にカテーテルを留置するか否かによることが多く、type A はカテーテル留置しないものに、type B は一時的にカテーテルを留置するものに、type C は永久的にカテーテルを留置するか、あるいは尿路通過障害が完全に改善されなかったものに多いと述べている。

われわれの二次性尿路感染症9例に対するGMの使用経験と上記の柏木らの成績⁶⁾から考

えて、GMのような尿路感染症に対する強力な武器は切札的に次のようなときのみ限って使用し、耐性菌の出現をできるだけ少なくしたい。

1) 一次性尿路感染症には使用しない。他の抗生物質でじゅうぶん間に合うことが多い。

2) 術前の二次性尿路感染症に対しては、急性あるいは再燃期で、高熱を有する患者に手術を行なう目的で使用するときを除いては原則として使用しない。

3) type A, type C にも使用しない。type A には他の抗生物質を使用し、type C にはいかなる抗生物質を使用しても結局は無効となるからである。

4) type B に対しては、とくにカテーテル抜去前後を中心として積極的に使用し、術後の感染を早急に改善せしめる。

5) 手術不要あるいは手術不可能な患者、type A, type B, type C においても、急性あるいは再燃期で GM のみに感受性を示すときには、やむをえず使用する。

結 語

1. 最近の二次性尿路感染症32例より分離された13菌種71菌株のうち、グラム陰性桿菌は10菌種56菌株で、GM 感受性菌は52株 (92.9%) であった。

2. 二次性尿路感染症9例に対して、GM 1日 80mg 5日間計 400mg を投与したところ、次の結果をえた。

1) 菌が検出されなくなったもの: 5例 (56%)。

2) 依然尿路感染症が持続するが、菌種が交代したもの: 2例 (22%)。

3) 依然同一菌株による感染症が持続するもの: 2例 (22%)。

3) GM の尿路感染症における使用基準を述べた。

稿を終えるに際し、ご指導、ご校閲を賜った酒徳教授に深謝します。本論文の要旨は日本化学療法学会第11回西日本支部総会で発表した。

文 献

- 1) Boyce, H. W., & Edwards, C. N. : J. Urol.,

- 83 : 749~754, 1960.
- 2) Oden, E. M. et al. : Antimicrob. Agents & Chem., 8~13, 1963.
- 3) Rosselet, J. P. et al. : ibid., 14~16, 1963.
- 4) Weinstein, M. J. : J. Med. Chem., 6 : 463~464, 1963.
- 5) Weinstein, M. J. et al. : Antimicrob. Agents & Chem., 1~7, 1963.
- 6) 柏木 崇・ほか：泌尿紀要, 14 : 661~673, 1968.
- 7) 岡 直友・ほか：泌尿紀要, 12 : 521~534, 1966.
- 8) 百瀬俊郎・ほか：皮と泌, 29 : 827~832, 1967.
- 9) 山本忠次郎・ほか：日泌尿会誌, 58 : 279~288, 1967.
- 10) 吉田 泰：泌尿紀要, 13 : 373~388, 1967.

(1969年3月19日受付)

経口による滲透圧利尿剤！

浮腫・尿路結石・脳圧, 眼圧亢進に——
電解質バランスを乱すことなく安心して長期治療ができる

経口滲透圧利尿・脳圧降下・眼圧降下剤

インバイド ISOBIDE

●効能および効果

脳腫瘍時の脳圧降下

頭部外傷に起因する脳圧亢進時の脳圧降下

腎・尿管結石時の利尿

緑内障の眼圧降下

●包装：500ml (瓶入)

●薬価：1ml ￥8.00

〈新発売〉

〈健保適用〉



日研化学株式会社

本社 東京都中央区日本橋通1の5
支店 東京・関東・名古屋・大阪・金沢
営業所 札幌・仙台・新潟・中国・福岡